

(Aus der Pathologisch-Anatomischen Anstalt der Universität Basel

[Direktor: Prof. Dr. A. Werthemann].)

(Arbeit unter Leitung von Prof. F. C. Roulet.)

Über die Neubildung von Lymphfollikeln bei chronischer Entzündung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Peter Hurt

von Arvigo



Basel 1953

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Professor *Roulet*.

Tag der Promotion: 15. 5. 1953.



Sonderdruck aus Schweiz. Zeitschrift für Allgemeine Pathologie
und Bakteriologie, Vol. 16, No. 6 (1953).

**Über die Neubildung von
Lymphfollikeln bei chronischer Entzündung.**

Es ist bereits bekannt, daß bei chronischen Entzündungen verschiedener Art die zum Entzündungsbild gehörenden lymphocytären Rundzelleninfiltrate sehr lange bestehen bleiben und gelegentlich eine besondere Anordnung aufweisen, welche einer Follikelstruktur gleichkommt. Manchmal hat man sogar den Eindruck einer Neubildung, einer Organisation eines neuen Gewebes. So meint *Lubarsch* dazu, daß die Zellansammlungen bei der chronischen Entzündung aus Zellen vom Charakter der Lymphocyten bestehen, ja daß es besonders an den Schleimhäuten zur Bildung kleiner Lymphfollikel kommt. *Hueck* sagt, daß das Gewebe der produktiven Entzündung in seinem räumlichen Aufbau eine gewisse Ähnlichkeit mit lymphatischem Gewebe bekomme. Genauere Befunde wurden in verschiedenen Organen mehrmals registriert, so z. B. von *Braun* in der Schleimhaut der Nase, von *Rawitz* in der Speicheldrüse, von *Gutt* in Tube und Uterus, von

Jakoly in Nierenbecken und Harnleiter und von *Mishikawa* in den Außenschichten des Wurmfortsatzes bei chronischer Appendicitis.

Spärlich sind die Versuche einer Deutung und noch spärlicher in der Literatur die Angaben über die Histogenese derartiger Formationen. Dieser letzte Punkt soll vor allem Gegenstand meiner Studie sein.

Fast bei jeder chronischen Entzündung wird Gewebe neu gebildet; es wachsen neue Blutkapillaren, es differenzieren sich Lymphbahnen, Fibroblasten wuchern, Fasersysteme werden neu orientiert und sicher auch von neuem geformt.

Was zunächst die chronisch entzündliche Gefäßwucherung betrifft, so weiß man besonders seit *Werthemanns* schönen Untersuchungen über die Pleuraschwarten, daß nach einer Vergrößerung und Vermehrung der Bindegewebszellen der Serosa Endothelsprossen gleichzeitig mit Fibrocyten in die Pseudomembranen eindringen oder entlang der schon vor ihnen eingewanderten Fibrocyten wachsen. Auf alle Fälle werden die aus einem Endothelrohr bestehenden jungen Gefäße frühzeitig von Fibrocyten in einem synectialen Netzverband umgeben. Diesem Netz gibt *Werthemann* die Eigenschaft eines mesenchymalen multipotenten indifferenten Gewebes, das sich nach verschiedenen Richtungen differenzieren kann. Er hat häufig beobachtet, daß sich bei entzündlichen Reizen einzelne oder Gruppen von Zellen aus diesem Verband durch Abrundung ihrer Form und durch mitotische Teilung ablösen können, und er glaubt auch, daß diese Zellen als Stammzellen für lymphocytäre Formen, für Granulocyten und für mononukleäre Wanderzellen in Betracht kommen. Daß es bei der entzündlichen Gefäßneubildung zur Entstehung eines perivaskulären mesenchymalen Gewebes kommt, wird auch von anderen Forschern angenommen. So meint *Herzog*, daß dabei ausgedehnte Zellnetze entstehen, «die durchaus an embryonale Retikula erinnern», und die aus großen spindeligen Zellen bestehen, welche die Gefäße netzartig umgreifen. Sie seien als differenzierungsfähige Zellen aufzufassen, die sich nach allen möglichen Richtungen entwickeln können. Auch *Marchand* weist darauf hin, daß die Zellen, welche die Gefäßsprossen begleiten, sich bei entzündlichen Reizen abheben und hochgradige phagocytäre Eigenschaften annehmen. Diese Zellen werden allgemein als Adventitiazellen bezeichnet, worunter man nach *Werthemann* sowohl die vom Gefäß abgelösten histiocytären Gebilde als auch Zellen, die die Kapillaren begleiten, zu verstehen hat, die letzteren werden auch Pericyten genannt. Den Ursprung dieses Zellnetzes sieht man im allgemeinen in Fibrocyten, wobei aber nach *Herzog* und *Marchand* auch eine Umwandlung von primären Gefäßwandzellen (Endothelien) in histiocytäre Elemente in Frage kommt.

Vorerst ist es noch wichtig, die wohlbekannte kleinzellige Infiltration, die man bei fast allen chronischen Entzündungen in Form einer meist perivaskulären Ansammlung einkerniger Rundzellen findet, zu betrachten. Es handelt sich hier um Zellen vom Typus der kleinen Lymphocyten, wozu noch einige Plasmazellen kommen und selten Mastzellen. Über die Deutung und Herkunft

dieser Zellen ist man sich noch nicht ganz einig. Nach *Ribbert* handelt es sich um Ausbildung von perivaskulären Lymphocytenherdchen, die schon beim Fötus vorhanden sein sollen und die bei entzündlichen Reizen hypertrophieren und sich nachher wieder zurückbilden. *Schridde* dagegen behauptet, daß es sich rein um vom Blute ausgewanderte Lymphocyten handle. Nach *Lubarsch* stammen die Rundzellen aus verschiedenen Quellen: hauptsächlich aus Anhäufung und örtlicher Vermehrung der überall verbreiteten indifferenten Wanderzellen des Bindegewebes, aus den Lymphgefäßen und aus den Blutgefäßen. Dieses ist wohl die Ansicht der meisten Pathologen.

Ohne auf diese Frage weiter einzugehen, ist es andererseits wichtig, das Verhalten der Fasersysteme im straffen kollagenen Bindegewebe, in dem sich eine chronische Entzündung abspielt, zu besprechen. Nach *Heringa* drücken sich die Entzündungszellen im vollsten Sinne des Wortes als «Infiltrat» zwischen die kollagenen Fasern und bewirken eine «Umprägung» in «Retikulinfasern» mit ihrer Eigenschaft der Silberaffinität, wobei die letzteren aber mit kollagenen Fasern der Umgebung in Verbindung bleiben. So findet man in einem Granulationsgewebe (nach Silberimpragnation) zahllose Kapillaren mit tiefschwarzen Retikulinhüllen und dazwischen ein weitmaschiges Retikulinnetz, in dem sich Lymphocyten befinden. Wenn es sich hier um eine Vorstufe der Bildung echten lymphatischen Gewebes handelt oder auch nur um eine Vorbereitung des Bodens, in dem das neue Gewebe entstehen kann, so bedarf es doch zur Follikelbildung noch der Wucherung eines aktiven Mesenchyms, aus dem sowohl Lymphocyten als auch Retikulumzellen entstehen können. Mesenchymales Gewebe besteht postfötal nach *Heilmeyer*, *Begeman* und *Hueck* überall dort, wo das Bindegewebe eine retikuläre Ordnung erkennen läßt, also in Milz, Leber, Knochenmark und in der Umgebung aller Blutkapillaren. Unter pathologischen Bedingungen würden sich nach Ansicht dieser Forscher die Zellen aus diesem retikulären Verband lösen und sich in Lymphocyten umwandeln, wobei nie sichere Übergangsformen gefunden wurden, was aber wieder nach *Nägeli* durch einen plötzlichen Übergang und durch analoge embryonale Verhältnisse belegt wird. Wenn man schon unter normalen Verhältnissen in der Umgebung aller Blutkapillaren die Existenz omnipotenter Mesenchymzellen annimmt, so kommt es doch in weit größerem Maße bei der Gefäßsprossung zur Neubildung eines perivaskulären mesenchymalen Zellsystems, wie oben schon gezeigt wurde.

Wenn man sich die Anwesenheit dieser multipotenten Mesen-

chymzellen und vor allem die Möglichkeiten der postfötalen Neu- und Umbildung von Zellen über den Weg der undifferenzierten Mesenchymzelle besser verständlich machen will, so muß man z. B. noch bemerken, daß nach *Werthemann* Mesothelien in Fibrocyten umgebildet werden können, was auch von *Maximov* in der Gewebekultur gezeigt wurde. Dabei glaubt *Werthemann*, daß sich die sprießende Endothelzelle zuerst in eine indifferente multipotente Mesenchymzelle umwandelt, woraus dann ein Fibrocyt entstehen kann. Dieser Vorgang wird von *Werthemann* als Umbildung bezeichnet, von *Herzog* als Entdifferenzierung. Auf einen ähnlichen Vorgang der Umbildung weist *Hellmann* hin, wenn er von der Fibrillenbildung in lymphatischen Organen spricht. Die Fibrillen entstehen einerseits von den Retikulumzellen des Parenchyms und andererseits von den Sinusendothelien. Diese Fibrillenbildung in der Umgebung von Abkömmlingen des Endothels zeigt, daß diese Zellen ihre endotheliale Natur aufgegeben und ihren früheren Charakter von Mesenchymzellen wieder angenommen haben. Man muß also auch hier eine Umbildung von Endothelzellen in Mesenchymzellen für möglich halten.

Betrachtet man histologische Präparate von chronischen Entzündungen irgendeiner Art, ein fibrös gewordenes Granulationsgewebe, geschwollene Schleimhäute, die Umgebung von Geschwülsten, so fallen häufig neben kleineren perivaskulären Rundzelleninfiltraten größere Knötchen von rundkernigen Zellen auf, die meist unterteilt sind in eine dunklere Randpartie, bestehend aus dichtgedrängten, stark angefärbten Lymphocyten, und ein helleres Zentrum mit weniger Lymphocyten und größeren, wenig gefärbten Zellen. Diese Knötchen findet man vor allem in den Schleimhäuten, wie in den Nebenhöhlen der Nase (chronische Sinusitis) (Abb. 1), bei sog. Urethralprolaps und bei Fällen von Cervicitis (Abb. 2), aber dann auch in parenchymatösen Organen, wie z. B. in der Niere bei chronischer Pyelonephritis oder bei Nierentuberkulose, wo die Knötchen etwas kleiner sind, aber massenhaft in zwei- bis dreifacher Größe der Glomerula über das ganze Parenchym verteilt sind. Die Randpartie der Knötchen ist von wechselnder Dicke, manchmal sehr schmal, manchmal gleich breit wie das helle Zentrum, und besteht einheitlich aus dichtgedrängten regelmäßigen kleinen Lymphocyten. Die Außenseite des Knötchens wird aus deutlich konzentrisch «geschichteten» Zellen gebildet und ist scharf gegen das umgebende Gewebe abgegrenzt.

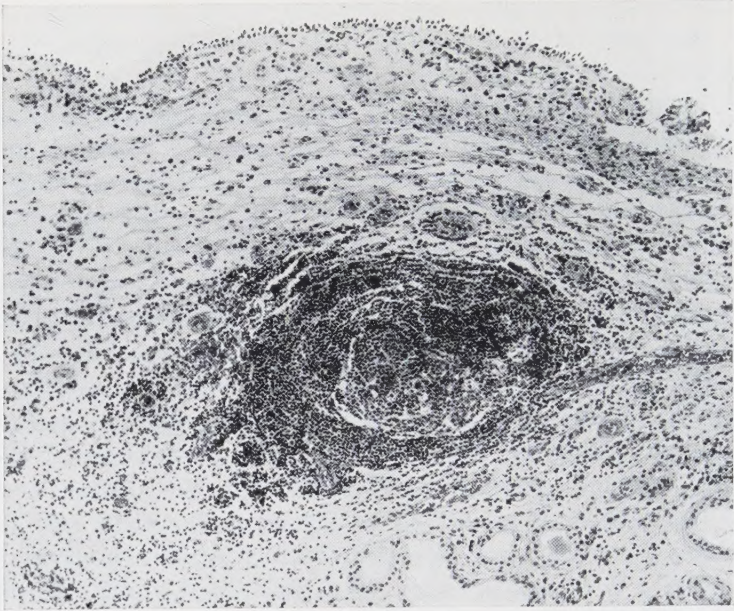


Abb. 1. Chronische Sinusitis maxillaris: Lymphfollikel in der entzündeten Schleimhaut. Man beachte die beginnende «Aufhellung» der zentralen Bezirke, ferner das Gefäß, welches von rechts gegen den Follikel zieht. (Vergr. 100×.)

Vereinzelt finden sich in der Außenzone große Zellen, von denen man aber meist nur den großen ovalen hellen Kern deutlich sieht. Das hellere Zentrum ist in den meisten Fällen zu gleichen Teilen aufgebaut aus kleinen, stark gefärbten Rundzellen und größeren hellen Zellen, manchmal sogar fast einheitlich aus letzteren (Abb. 2). Diese großen Zellen zeigen einen syncytialen Zusammenhang, ihre Kerne sind groß, meist oval, öfters rundlich und haben wenig, oft fein verstäubtes Chromatin. Ziemlich oft findet man in den Knötchen Mitosen, vor allem an der Grenze zwischen Zentrum und Rinde. Bei Silberfärbung findet man in der Umgebung der Knötchen ziemlich dicke, braun angefärbte Fasern, die von den Knötchen auseinandergedrückt zu sein scheinen. Am Rande der Knötchen befindet sich ein feines engmaschiges Netz von Silberfasern (Abb. 3), in den Knötchen selbst eher wenig feine Fasern, die vor allem im Zentrum sehr selten und kurz sind und oft leicht verdickte Enden zeigen.

Man kann derartige Gebilde ohne weiteres als Elemente des

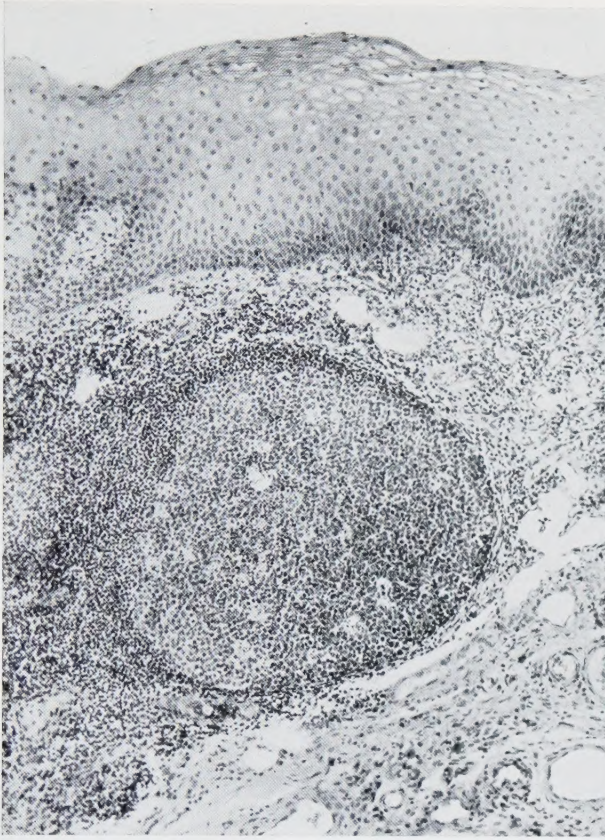


Abb. 2. Portio: Großer Lymphfollikel mit Reaktionszentrum unmittelbar unter dem Epithel. Einzelne geschwollene Retikulumzellen im Reaktionszentrum deutlich (Fall von chronischer Cervicitis). (Vergr. 100 $\times$.)

lymphatischen Gewebes deuten, mit Ausbildung von Sekundärknötchen, also als richtige Lymphfollikel nach der Definition von *Aschoff*. In den Randpartien handelt es sich um typische Lymphocyten in einem retikulären Stroma mit Retikulumzellen.

Die Zellen des Zentrums sind z. T. syncytiale Retikulumzellen, z. T. sind es große freie Zellen, denen man den Namen «Keimzentrumzellen» gegeben hat. Dazu schreibt *Aschoff* (1926): «Wir wissen nicht, ob diese großen Zellen, welche die echten Keimzentren zusammensetzen, von den Retikulumzellen abstammen oder ob sie nicht umgewandelte lymphocytäre Elemente sind.» Die Vertreter der Lymphoblasten stützen sich hauptsächlich darauf, daß diese Zellen eine deutliche Basophilie zeigen, doch ist dies einerseits nur ein Kennzeichen von jungen Zellen und andererseits können die Retikulumzellen bei entzündlichen Reizen

Abb. 3.

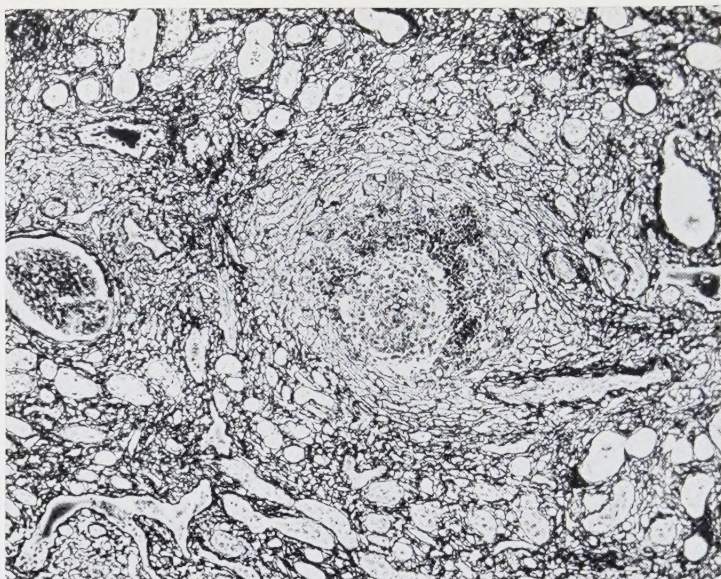


Abb. 4.

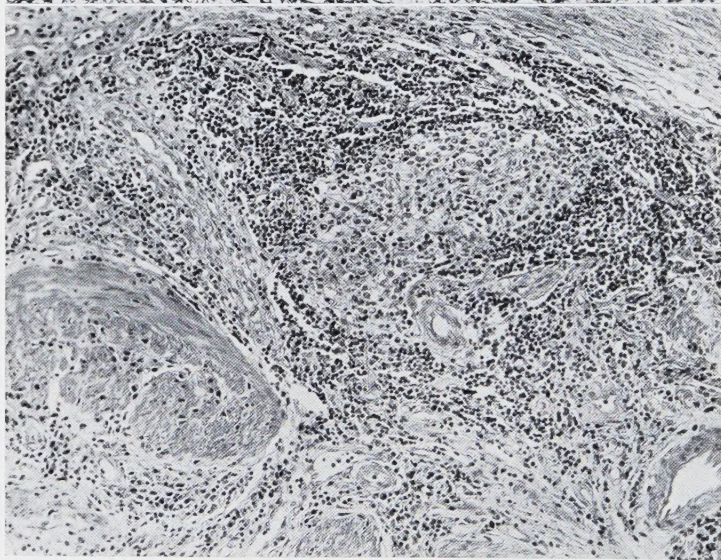


Abb. 3. Chronische Nierentuberkulose: Silberimprägnation nach Gömöri. Lymphfollikel mit Reaktionszentrum, charakteristischer Fibrillenverlauf in den peripheren Abschnitten. Typische Lage des Knötchens in Gefäßnähe. (Vergr. 100 $\times$.)

Abb. 4. Chronische Nierentuberkulose: Beginnende Entwicklung eines Lymphfollikels in Arteriolenähe; die Begrenzung nach außen ist noch nicht vollzogen. (Vergr. 100 $\times$.)

auch stärker basophil werden. Weiter sah *Flemming* (1885) Mitosen hauptsächlich in freien Zellen, was aber von *Ribbert* (1889) bestritten wurde, der die Mitosen in Retikulumzellen beobachtete. Die gleiche Ansicht vertritt *Hellmann*, der die Keimzentrumzelle als freigewordene Retikulumzelle betrachtet. Im Grunde stößt man hier auf das ungelöste Problem, ob Lymphocyten aus Retikulumzellen entstehen können oder nur aus determinierten Stammzellen (Lymphoblasten).

Zu diesen unbedingt notwendigen Elementen der Lymphfollikel findet man aber noch bei chronischen Nebenhöhlenentzündungen und vor allem bei der chronischen Entzündung in prolabierter Urethralschleimhaut in den Sekundärknötchen massenhaft stark gefärbte Körnchen von polymorpher Form. Es sind dies typische «tingible Körperchen», auf die *Flemming* (1885) hingewiesen hat, von denen heute die meisten Forscher annehmen, daß es sich um zerfallene Zellen, größtenteils um Kernfragmente handle (Jolly-Körperchen).

Ganz besonders auffällig ist aber die *Beziehung der neuaufgetretenen Lymphfollikel zu den Gefäßen*. Die meisten Knötchen enthalten im Zentrum ein kleines Gefäß, manchmal sitzen die Knötchen der Wand eines mittelgroßen Gefäßes auf, oder es kann ein mittelgroßes Gefäß gegen das Zentrum eines Knötchens ziehen (Abb. 1, 4 und 5). Oft findet man bei den zentralen Gefäßen, daß

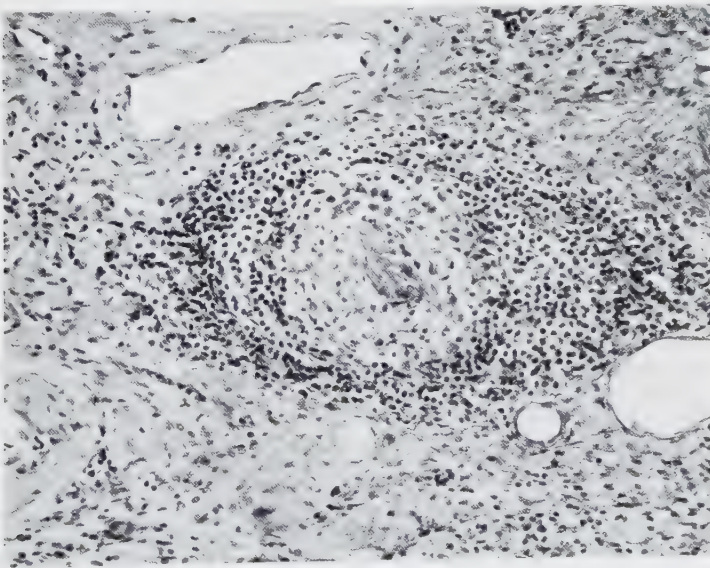


Abb. 5. Gleicher Fall wie Abb. 4: Detail der Gefäßversorgung eines kleinen Follikels. (Vergr. 200 $\times$.)

die Gefäßwand gebildet wird von großen ovalen Zellen, die unter sich in cytoplasmatischer Verbindung stehen. Bei Silberfärbung findet man einen Zusammenhang der Fasern des adventitiellen Gewebes und den argentaffinen Fasern des Knötchens. Diese engen Beziehungen der Lymphfollikel zu den Gefäßen erlauben es, die Histogenese des neuentstandenen lymphatischen Gewebes zu deuten. Wie weiter oben gezeigt wurde, kommt es in einem Granulationsgewebe und bei chronischen Entzündungen im allgemeinen zur Neubildung von Kapillaren und Arteriolen, in deren Umgebung ein mesenchymales Gewebe aus Pericyten und ein lymphocytäres Infiltrat in einem retikulären Maschennetz liegt. Die Pericyten sind fähig, sich in Retikulumzellen zu differenzieren und wahrscheinlich auch in Lymphocyten. Obwohl es sich bei den Retikulumzellen um eine differenzierte Zelle handelt, die u. U. eine Fibrillenbildung veranlassen kann, steht sie der primitiven Mesenchymzelle noch sehr nahe, und so glauben auch die meisten Forscher, daß man die ruhenden Wanderzellen des Bindegewebes zu den Retikulumzellen zählen muß. Alle diese Zellen, auch die Pericyten, die mit der neuen Gefäßwand engere Verbindung eingehen und sich dann in glatte Muskelzellen umwandeln, besitzen die Eigenschaft der Phagocytose. Die Anwesenheit der Retikulumzellen bewirkt eine Neuorientierung des bestehenden retikulären Maschenwerks und eine Neubildung der Fasern, so daß bei Anwesenheit aller Zellelemente das Gewebe seine neue Funktion übernehmen kann und es so auch zur Ausbildung von typischen Reaktionszentren in allen entstandenen Lymphfollikeln kommt. Die Anwesenheit von Reaktionszentren wird ja von *Aschoff* als unbedingt notwendig für echtes lymphatisches Gewebe gefordert, was aber von vielen anderen Forschern, wie *Hellmann* und *v. Albertini*, abgelehnt wird, die in den Reaktionszentren keineswegs konstante, sondern nur häufige Erscheinungen des lymphatischen Gewebes erblicken. Ob man nun aber Anhänger der Theorie der Keimzentren oder der Reaktionszentren sei, sicher steht fest, daß sie, wie *Hellmann* sagt, der morphologische Ausdruck der Funktion des lymphatischen Gewebes sind.

In den von ihm benannten Keimzentren sah *Flemming* lediglich die Bildungsstätte von Lymphocyten. Diese Annahme wurde aber bekanntlich von *Hellmann* und von *Heiberg* größtenteils abgelehnt, die den Reaktionszentren eine heute allgemein anerkannte antitoxische Funktion zusprechen, was ja auch besonders durch die Experimente von *v. Albertini* gezeigt wurde. Nach Letzterem sind die Sekundärknötchen rein hämatogen durch Toxine bedingt, da sie von einer eigenen Arteriole versorgt werden, die sich beim Eintritt in gestreckte

nicht anastomosierende Kapillaren aufteilt. Auf diese Weise wird das Blut im Zentrum von Giftstoffen befreit, so daß sich die Gewebsschädigung auf einen relativ kleinen Teil konzentriert und erschöpft. Unter diesem Gesichtspunkt ist es leicht erklärlich, daß unter normalen Bedingungen vor der Geburt noch keine Keimzentren bestehen, daß aber andererseits *Magerstedt* (1908) bei entzündlichen Prozessen in der Appendix Sekundärknötchen schon im Embryonalleben nachgewiesen hat. Aber nicht nur die Ausbildung der Reaktionszentren ist von toxischen Einflüssen abhängig, sondern überhaupt die Ausbildung des lymphatischen Gewebes. Einerseits variiert diese während den verschiedenen Lebensaltern sehr stark, was *Schönberger* sogar veranlaßt hat, einzelne Höhepunkte der Entwicklung als Ausdruck der Schmierinfektion und der Schulinfektion zu deuten, andererseits fällt die gehäufte subepitheliale Lokalisation auf, die im Zusammenhang mit der physiologischen lymphocytären Durchwanderung sicher als Abwehrmaßnahme des Organismus gedeutet werden muß. Diese Idee wird ganz wesentlich unterstützt durch die Versuche von *Glimstedt* und *Reynius*, die bei steril aufgezogenen Tieren keine lymphatischen Zelleinlagerungen im Darm gefunden haben; ferner durch die Tatsache, daß der Reichtum des Darmes an lymphatischem Gewebe mit der Verweildauer des Darminhaltes in Zusammenhang steht und daß dieses besonders in sackförmigen Ausbuchtungen, die in einem intimen Kontakt mit der Bakterienflora stehen, ausgebildet ist.

Ebensogut verständlich wird dann auch die Rolle des lymphatischen Gewebes bei chronischen Entzündungen. So meint *Roulet*, daß man die Lymphocytenwälle in Entzündungsgebieten als Schutzwälle gegen die Erreger und ihre Toxine ansehen müsse, insbesondere wenn in ihnen noch Reaktionszentren auftreten. Dabei kann es hier je nach Art und Dauer der toxischen Reize zu einer wechselnd intensiven Neubildung von lymphatischem Gewebe kommen, das in einem Granulationsgewebe gleichsam schon auf einem «Vorposten» seine antitoxische Tätigkeit ausüben kann. In Analogie zu der Idee von *Albrecht* über die Funktion der subepithelialen Lymphknötchen des Darmes ist dieses neugebildete Gewebe «eine Lymphdrüse vor den Lymphgefäßen». Aus allen angeführten Beispielen ersieht man leicht die Bedeutung der Entzündung und kann sich der Idee von *Röbke* und *Hueck* anschließen, die das lymphatische Gewebe als eine «organgewordene Entzündung» auffassen.

Die Angaben über sonstige Neubildungen von lymphatischem Gewebe sind äußerst selten und gehen meist in das letzte Jahrhundert zurück. So hat z. B. *Bayer* (1885) Lymphknotengruppen beim Hund exstirpiert und am gleichen Ort eine Ausbildung von neuen Lymphknoten gefunden, die nach seiner Ansicht aus Fettgewebe entstanden sind, wobei Fettzellen zu Retikulumzellen werden. Auch *Gullard* fand (1894), daß postfötal Lymphknoten aus Fettgewebe hervorgingen, ja daß sie sich sogar wieder in Fett-

gewebe verwandeln können. Weitere Beispiele findet man in der Haematologie, da ja bei primären und reaktiven Bluterkrankungen häufig Lymphocyten im Knochenmark entstehen. *Heilmeyer* und *Begemann* glauben, daß man eine lymphatische Metaplasie mit gleichem Recht wie eine myeloische Metaplasie anerkennen muß. Auch im letzten Beispiel sieht man wieder deutlich, welche Bedeutung toxische Reize haben, da ja die Lymphocyten nur die Granulocyten bei den normalen Abwehrvorgängen des Organismus ersetzen. Eine besondere Stellung nimmt noch die Thyreoidea ein und vor allem die Struma lymphomatosa (*Hashimoto*), die durch eine Atrophie der Follikel und durch eine enorme lymphocytäre Infiltration mit zahlreichen Reaktionszentren charakterisiert ist. *Welti* und *Huquenin* halten dies für eine chronische Entzündung, die oft spezifisch sei. Nach *Wegelin* kommt es hier bei toxisch-infektiösen Reizen zu einer heterotopen Neubildung von Lymphgewebe durch Migration und Vermehrung an Ort und Stelle. *Weyeneth* glaubt, daß die lymphocytäre Infiltration mit einer Sekretionsstörung zusammenhänge, da die Sekretionsphase in enger Beziehung zum Auftreten von Lymphocyten stehe. Hier kommen also neben toxisch-infektiösen Reizen wahrscheinlich noch Störungen der inneren Sekretion in Betracht.

Über die prospektiven Potenzen eines solchen metaplastisch entstandenen lymphatischen Gewebes ist man nur wenig orientiert. Daß es u. U. als Mutterboden für das Auftreten besonderer maligner Geschwülste eine Rolle spielen kann, erscheint uns wahrscheinlich, wie Beispiele von primären Lymphosarkomen der Schilddrüse ¹ (*Rice*, *Wegelin*, *Adé*, *Dinsmore* und *Dempsey*), der Prostata (*Mason*) oder der weiblichen Genitalorgane (*O. Walther*) eindeutig zeigen.

Daß dann ein solches heterotopes lymphatisches Gewebe auch in anderer Richtung eine selbständige blastomatöse Wucherung zeigen kann, ersieht man aus der Beobachtung eines Sarkoms der Portio uteri, das von *Werthemann* als «lymphoretikuläres Sarkom» kurz beschrieben worden ist.

S 3057/47. Klinische Angaben: Seit 5 Jahren treten bei einer jetzt 36jährigen Frau zunehmende Genitalblutungen auf, die in letzter Zeit keinen Zykluscharakter mehr erkennen lassen. Beim Eintritt in die Klinik tonnenförmige

¹ Auffallend ist in diesem Zusammenhang auch, daß nach *Weyeneth* die Struma lymphomatosa immer bei Frauen während oder nach der Klimax auftritt und daß andererseits alle von *Dinsmore* und *Dempsey* beschriebenen Fälle von Lymphosarkom bei älteren Frauen auftreten.

Auftreibung der Zervixgegend. Zwei Probeexcisionen zeigen nur eine starke Erosion mit schwerer Entzündung. Man dachte vor allem an ein Myom, das trotz negativer Histologie maligne entarte. Bei der Operation sah man, daß der Tumor auf die Zervix beschränkt war, so daß nur diese abdominal entfernt wurde. Postoperativer Verlauf: Thrombose mit ziemlich heftiger Lungenembolie. Fünf Wochen nach der Operation Beginn der fraktionierten Röntgenbestrahlung mit total 36 Bestrahlungen. Bei der Entlassung war der Allgemeinzustand gut, es waren keine Drüsen zu fühlen, das Blutbild war normal.

Die amputierte Zervix hatte eine Wanddicke von 23 mm und war durchsetzt von zahlreichen gelblichen Knötchen. Die Schleimhaut des Muttermundes war stellenweise abgeschilfert und höckerig. In den histologischen Präparaten findet man bis dicht an das guterhaltene Plattenepithel heran ein ziemlich einheitliches dichtes Gewebe aus Rundzellen. Die epithelnahen Partien sind mehr kontinuierlich, die tieferen Partien mehr in Nestern mit größeren und kleineren «hellere» Knötchen aufgebaut. Dazwischen befindet sich ein stark infiltriertes Gewebe aus glatten Muskelfasern mit reichlich Gefäßen. Das Tumorgewebe besteht aus Rundzellen mit eher kleinen Kernen mit scholligem Chromatin. Korpuswärts fällt der Bau in Form von Nestern noch stärker auf, das ganze Gewebe ist aufgebaut aus Knötchen, die aus einer dunkleren Rinde und einem hellen Zentrum bestehen und absolut den Eindruck von Sekundärknötchen machen. Die zellreiche Rindenpartie besteht aus einheitlichen Lymphocyten (Abb. 6), im Zentrum sind große syncytiale Zellen mit basophilem Protoplasma und leicht polymorphen Kernen mit feinem Chromatin. Sehr häufig sind hier auch atypische Mitosen und mehrkernige, meist kleine Riesenzellen. Die Zervixdrüsen sind ganz von dem Tumorgewebe eingemauert, das nur selten in die Drüsen eindringt. Die Silberimprägnation läßt um die Knötchen herum geschichtet dickere Fibrillen und Fibrillenbündel erkennen, in den zentralen «hellere» Bezirken nur wenig kurze, sich aufsplitternde Fasern, wie man sie in Reaktionszentren kennt (Abb. 7).

Diese Geschwulstbildung, die mit ausgesprochener Atypie des zentronodulären syncytialen Anteils einhergeht, erinnert in ihrem Aufbau sehr an hyperplastische und neoplastische Prozesse in lymphatischem Gewebe, in Lymphknoten zum Beispiel. Der Vergleich mit dem großfollikulären Lymphoblastom ist hier geradezu zwingend, von dem man, besonders seit den Untersuchungen von *v. Albertini* und *Rüttner*, weiß, daß es eine Vorstufe des Retothelsarkoms darstellen kann. Genau wie im großfollikulären Lymphoblastom entsteht im beschriebenen Tumor zunächst eine Wucherung der Retikulumzellen in den Reaktionszentren mit Zellatypien, Mitosen usw., welche dann den äußeren Lymphocytenring durchbricht. Es erinnern übrigens die vorgewiesenen Bilder auch an die merkwürdige Veränderung in den Reaktionszentren der Lymphfollikel der Milz, wie sie von *Ahlström* und von *Roulet* bei Generalisationsformen des Retothelsarkoms besonders beschrieben worden sind.

Abb. 6. Retothelsarkom der Portio: Wucherung der zentralen Abschnitte von Lymphfollikeln nach dem gleichen Modus wie beim großfollikulären Lymphoblastom. (Vergr. 120 $\times$.)

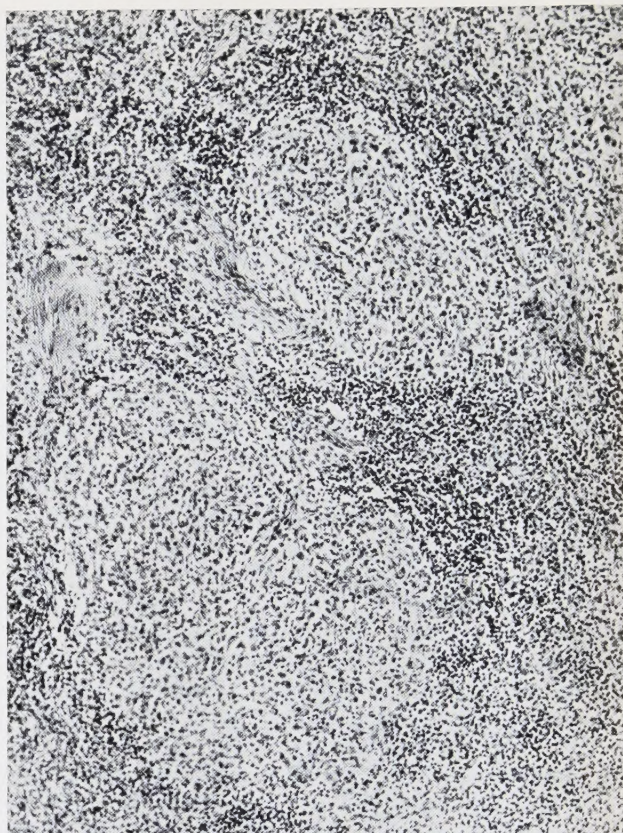
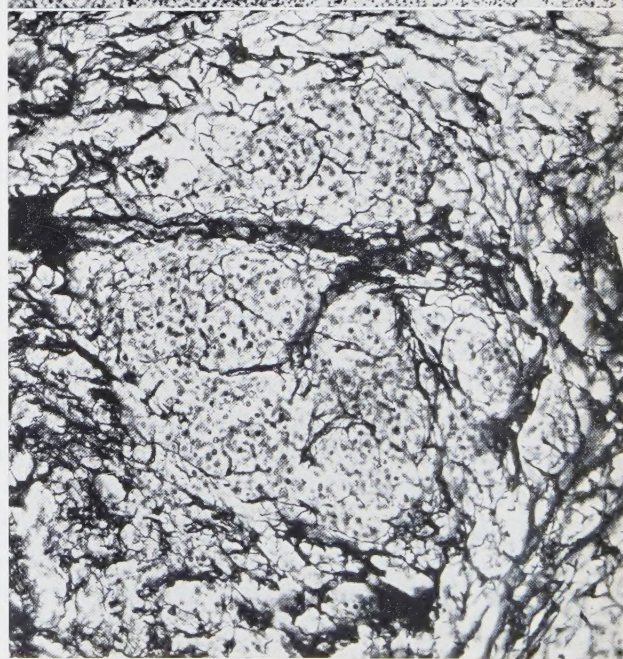


Abb. 7. Retothelsarkom der Portio: Silberimprägnation einer ähnlichen Stelle wie Abb. 6; man beachte auch hier den Gefäßverlauf. (Vergr. 200 $\times$.)



Derartige Fälle treten ferner noch in anderen Organen auf, z. B. in der Schilddrüse (unpublizierte Fälle von *Roulet*); sie lassen vermuten, daß unter Umständen, die leider nicht näher zu bezeichnen sind, ein neugebildetes, aus verschiedenen chronisch-entzündlichen Prozessen hervorgegangenes lymphatisches Gewebe auch einmal neoplastische Eigenschaften annimmt, genau so wie man es vermuten muß bei Lymphosarkomen der Schilddrüse oder der Prostata. Im Falle der Portio uteri ist man imstande, die Entstehung von lymphatischem Gewebe genau zu verfolgen; die Untersuchung zahlloser Probeexzisionen bestätigt immer wieder die im ersten Teil dieser Arbeit hervorgehobenen Befunde. Daß hierbei eine Entzündung, welche durch immer wiederkehrende Reize unterhalten wird, zu einem «Zustand» wird, dürfte gesichert sein. Dieser «Zustand» leitet zu einer funktionellen Anpassung, wie man sie an anderen Stellen des Körpers unter dem Einfluß chronischer Reizwirkungen auch kennt; in unserem Fall entwickelt sich ein Gewebe, das an Ort und Stelle fähig ist, etwaige toxische Stoffwechselprodukte zu binden bzw. zu neutralisieren, d. h. lymphatisches Gewebe mit Reaktionszentren. Ein solcher Prozeß ist als Beispiel der Prosoplasie aufzufassen, einer Fortentwicklung zu höher differenziertem Gewebe. Warum nun aus diesem Produkt der Fortentwicklung eine besonders geartete Geschwulstform entsteht und warum gerade an der Portio, wo sonst das Epithel viel eher wuchert als das Stroma, das sind Fragen, die auf Grund histologischer Untersuchungen allein wohl nicht beantwortet werden können.

Zusammenfassung.

Auf Grund histologischer Untersuchungen in verschiedenen Formen von chronischen Entzündungszuständen wurde zu zeigen versucht, daß postfötal lymphatisches Gewebe in einem Granulationsgewebe entstehen kann. Es kommt dabei im Verlaufe der Entzündung zu einer Neubildung von Kapillaren, in deren Begleitung sich ein mesenchymaler Zellverband in einem retikulären Fasersystem befindet, aus welchem sich ein abgegrenzter Lymphfollikel mit Ausbildung von Reaktionszentren differenziert. Die verschiedenen histogenetischen Stadien dieser Prosoplasie wurden erörtert. Als Beispiel einer möglichen Entdifferenzierung eines derartigen lymphatischen Gewebes wird in Analogie zu den bekannten Lymphosarkomen der Schilddrüse und der Prostata ein Fall von primärem Retothelsarkom der Portio angeführt.

Résumé.

L'auteur a étudié une série de processus inflammatoires chroniques dans lesquels se sont présentés des amas lymphocytaires nettement délimités, affectant parfois l'aspect de réels follicules lymphatiques. L'histogénèse de ces formations est décrite. Au cours de toute inflammation chronique intervient une néoformation de capillaires sanguins d'abord, d'artérioles ensuite, autour desquelles se forme un tissu conjonctif lâche. C'est aux environs immédiats des artérioles que les follicules lymphatiques se développent (prosoplasie). Ces formations lymphoïdes peuvent donner naissance à des tumeurs malignes telles que le lymphosarcome connu dans la glande thyroïde, ou le réticulosarcome dont l'auteur décrit un exemple pour l'utérus.

Summary.

Histological examination of various types of chronic inflammation shows that in postembryonic life lymphatic tissue can originate from granulation tissue. In the course of the inflammatory process, new capillaries are formed, which are associated with a tissue consisting of mesenchymal cells and a network of reticular fibres; from this tissue a circumscribed lymph node emerges, in which lymphatic nodules then develop. The successive phases of this protoplasia are discussed. A case of primary reticulum cell sarcoma of the vaginal portion is described as a possible example of the degeneration of such lymphatic tissue, by analogy with the well-known lymphosarcomas of the thyroid and of the prostate.

Literatur.

Adé, B.: *Helv. med. Acta* 8, 325, 1941. — Albertini, v. A.: *Schweiz. med. Wschr.* 33, 745, 1932; *Beitr. path. Anat.* 89, 183, 1932. — Aschoff, L.: *Beihefte med. Klinik* 1, 1, 1926. — Büchner, F.: *Allgemeine Pathologie*, Urban u. Schwarzenberg Verlag, Berlin und München 1950. — Dinsmore, R. S., and J. B. Dempsey: *J. clin. Endocrinol.* 9, 1043, 1949. — Heilmeyer, L.: *Blut und Blutkrankheiten*, Springer Verlag, Göttingen und Heidelberg 1951. — Hellmann: *Das lymphatische Gewebe* in W. v. Möllendorf: *Handbuch der Mikroskopischen Anatomie*, Fischer Verlag, Jena 1940. — Hueck, W.: *Morphologische Pathologie*, Georg Thieme Verlag, Leipzig 1937. — Lubarsch, O.: *Die Entzündung* in L. Aschoff: *Pathologische Anatomie*, Gustav Fischer Verlag, Jena 1923. — Mason, D.: *Arch. Path.* 16, 803, 1933. — Rice, C. O.: *Virchows Arch.* 286, 459, 1932. — Rößle, R.: *Beitr. path. Anat.* 103, 385, 1939. — Roulet, F.: *Schweiz. med. Wschr.* 51, 1369, 1939; *Ergebn. allg. Path.* 32, 1, 1937; *Virch. Arch.* 277, 15, 1930. — Rüttner, J. R.: *Schw. Z. Path. Bakt.* 13, 92, 1950. — Schild, Ch. A.: *Oncologia* 2, 1, 1949. — Walther, O.: *Arch. Gyn.* 157, 44, 1934. — Wegelin, C.: *Wien. klin. Wschr.* 41, 1, 1935; *Schw. Z. Path. Bakt.* 9, 687, 1946. — Werthemann, A.: *Virch. Arch.* 270, 605, 1928; *Oncologia* 5, 219, 1952. — Wegeneth, R.: *Arch. klin. Chir.* 201, 3, 1941